

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-210152

(43)Date of publication of application : 02.08.1994

(51)Int.Cl. B01J 2/10
A61K 9/14
A61K 9/50
B01J 2/00

(21)Application number : 03-086332

(71)Applicant : NARA KIKAI SEISAKUSHO:KK

(22)Date of filing : 26.03.1991

(72)Inventor : ISHIZAKA TAKAFUMI
KIKUCHI YUJI
KOISHI MASUMI

(54) METHOD FOR SUPPRESS INCREASE IN PROPORTION OF AMORPHOUS STATE AND RECRYSTALLIZATION IN CRYSTALLINE ORGANIC COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To maintain the composite state of a core particle and a crystalline org. compd. by fixing a crystalline org. compd. and hydrophilic polymer on the surface of the core particle by fast gas flow impact method to increase the proportion of amorphous state in the crystalline org. compd., and further, to suppress recrystallization.

CONSTITUTION: A crystalline org. compd. 2 (e.g. ibuprofen) and hydrophilic polymer 3 (e.g. polyethylene glycol) are fixed to the surface of a core particle 1 (e.g. crystalline cellulose) by fast gas flow impact method to increase the proportion of amorphous state in the crystalline org. compd. 2 and further, to suppress recrystallization. Thereby, the composite state of the core particle and crystalline org. compd. can be maintained.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.02.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2941081

[Date of registration] 18.06.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

18.06.2003

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-210152

(43)公開日 平成 6年(1994) 8月 2日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 J 2/10		Z		
A 6 1 K 9/14		A 7329-4C		
	9/50	J 7329-4C		
B 0 1 J 2/00		B		

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 10 頁)

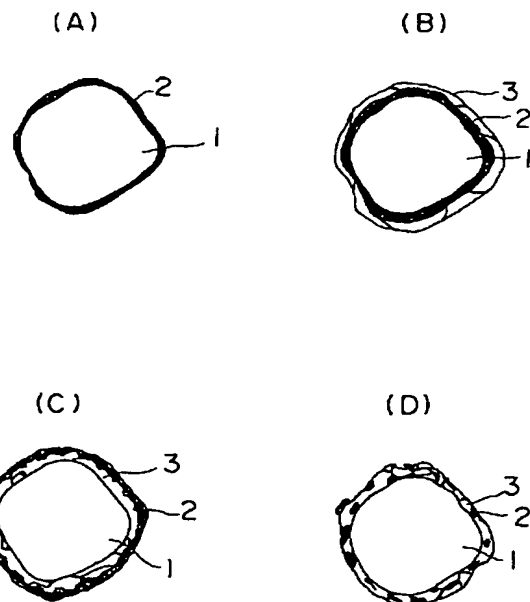
(21)出願番号	特願平3-86332	(71)出願人	000152181 株式会社奈良機械製作所 東京都大田区城南島 2丁目 5番 7号
(22)出願日	平成 3年(1991) 3月 26日	(72)発明者	石坂 ▲たか▼史 東京都目黒区洗足 2-23-17
		(72)発明者	菊地 雄二 東京都大田区千鳥 1-23-24 ドエル千鳥 102号
		(72)発明者	小石 眞純 神奈川県相模原市鶴野森30 鶴野森 E 403
		(74)代理人	弁理士 奥山 尚男 (外 4名)

(54)【発明の名称】 結晶性有機化合物の非晶質割合の増加と再結晶化を抑制する方法

(57)【要約】

【目的】 本発明は核粒子の表面に結晶性有機化合物を非晶質状態で固定化し、さらに該結晶性有機化合物の再結晶化を抑制して、核粒子と結晶性有機化合物との複合化状態を維持する方法を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は高速気流中衝撃法により、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを固定化し、該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法である。



1:核粒子(CS)
2:結晶性有機化合物(IP)
3:親水性高分子(PEG)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 高速気流中衝撃法により、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを固定化し、該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法。

【請求項2】 予め核粒子の表面に結晶性有機化合物を固定化した後、該結晶性有機化合物の表面に親水性高分子を固定化することを特徴とする、請求項1記載の結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法。

【請求項3】 予め核粒子の表面に親水性高分子を固定化した後、該親水性高分子相の表面及び内部に結晶性有機化合物を固定化することを特徴とする、請求項1記載の結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法。

【請求項4】 核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを同時に固定化することを特徴とする、請求項1記載の結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法に関する。詳しくは、高速気流中衝撃法を利用して、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを固定化することによって、該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 固形製剤の製造において、薬物、賦形剤など薬用粉体の加工は、主に湿式法により行われてきた。例えば、造粒は流動層造粒法や攪拌造粒法によりなされてきたが、対象となる粉体粒子の粒径は数十 μm 以上であり、これらの方法ではより微細な粒子の加工は不可能であった。従って、より高い性能と品質の製剤を製造するためには、新しい観点からの製剤設計と、より微細な粒子の加工を可能にする製剤技術の確立が急務とされていた。

【0003】 このような視点から、高速気流中衝撃法を利用した、有機溶媒や水を必要としない乾式粒子複合法が開発された。この方法により、賦形剤粒子個々の表面に各種薬物を複合化することができるようになった。特に結晶性薬物の場合は、上記高速気流中衝撃法の機械的衝撃力を受けることによって、メカノケミカル反応により該薬物の一部は非晶質化して、賦形剤粒子の表面に固定化され、難溶性薬物においては溶解性向上などの利点が報告されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記乾式粒子複合法においても、複合化状態は薬物の性質に依存して経時変化するので、複合化直後においては、賦

形剤粒子の表面上に滑らかな層状で、かつ非晶質状態で複合化された結晶性薬物であっても、時間の経過と共に再結晶化し、薬物の種類によっては賦形剤粒子表面から脱落してしまうものもあった。難溶性薬物の場合は、複合化状態が維持されてさえいれば該薬物の結晶状態に関係なく、該薬物の水等の溶媒への溶解を促進するのであるが、上記乾式粒子複合法をもってしても、このような複合化状態、及び非晶質状態を維持することは難しかった。

10 【0005】 本発明はこのような問題点に鑑み、高速気流中衝撃法を利用して、核粒子の表面に結晶性有機化合物を非晶質状態で固定化し、さらに該結晶性有機化合物の再結晶化を抑制して、核粒子と結晶性有機化合物との複合化状態を維持する方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するために、本発明は、高速気流中衝撃法により、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを固定化することによって、従来の乾式粒子複合法よりも該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに結晶変化を抑制するようにして前記課題を解消した。

20 【0007】 詳しくは、高速気流中衝撃法の衝撃作用により、予め核粒子の表面に結晶性有機化合物を固定化した後、該結晶性有機化合物の表面に親水性高分子を固定化することによって、該親水性高分子相に該結晶性有機化合物を分子レベルで分散・混合させた固溶体を形成し、従来の乾式粒子複合法よりも該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに結晶変化を抑制する方法である。また、高速気流中衝撃法の衝撃作用により、予め核粒子の表面に親水性高分子を固定化した後、該親水性高分子の表面に結晶性有機薬物を固定化することによって、該親水性高分子相の表面及び内部に該結晶性有機化合物を分子レベルで分散・混合させた固溶体を形成し、該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに結晶変化を抑制する方法である。さらに、高速気流中衝撃法の衝撃作用により、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを同時に固定化することによって、該親水性高分子相に該結晶性有機化合物を分子レベルで分散・混合させた固溶体を形成し、従来の乾式粒子複合法よりも該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに結晶変化を抑制する方法である。

【0008】

40 【実施例】 以下、本発明について実施例に基づいて詳細に説明する。本発明における結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する複合化された粒子（以下、単に「本発明の複合粒子」という）の製造に用いられる核粒子としては、例えば医薬品原料等に用いられる結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の各種セルロース

類とその誘導体、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、部分可溶性デンプン、デキスロチン等のデンプン類とその誘導体、乳糖等の糖類、ナイロン、ポリエチレン、ポリスチレン等の合成高分子である。また、鉄、ニッケル、アルミニウム、銅等の金属粉、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素等の無機化合物も核粒子として用いることもできる。

【0009】核粒子の大きさは、 $0.5\mu\text{m}$ から 1mm の範囲のものが適している。核粒子の大きさが $0.5\mu\text{m}$ 未満になると気流中に浮遊し、与える衝撃力が粒子に伝わりにくい。また 1mm を越えると、衝撃によって粒子が破壊され易く、所定の品質のものが得にくく、効率的でない。核粒子の形状は、球形あるいは楕円体が望ましいが、板状・針状及びその他の不特定の形状でもよい。

【0010】一方、結晶性有機化合物、特に薬物としては、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、フェナセチン、オキシフェンブタゾン、エテンザミド、サリチルアミド、サリチル酸、安息香酸等の結晶性薬物である。結晶性有機化合物粒子は、本発明で用いる後述の表面改質装置の衝撃室内で選択的に粉碎されるので、その大きさについては特に問わない。

【0011】また、親水性高分子としては、結晶性有機化合物と固溶体を形成し易く、かつ核粒子とは固溶体を形成しにくい物が望ましく、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリルアミド等がある。

【0012】本発明の複合粒子の製造方法について、核粒子として日本薬局方トウモロコシデンプン（ $\text{dp}50$ （平均粒子径） $\approx 15\mu\text{m}$ 、以下「CS」と略記する）、結晶性有機化合物としてイブプロフェン結晶粒子（下熱鎮痛薬、抗炎症薬、以下「IP」と略記する）、親水性高分子としては低分子有機薬物と固溶体形成が可能で、凝固点の低いポリエチレングリコール（PEG6000：和光純薬工業株式会社、以下「PEG」と略記する）を用いた場合を例として詳細に説明する。ここでCS及びIPは市販品をそのまま、PEGはジェットミル（TJ120：フロイント産業株式会社）を用いて可能な限り粉碎して使用した。

【0013】図1と図2は、上記本発明の複合粒子を製造するために使用した、高速気流中衝撃式の粉体の表面改質装置であり、乾式で、かつ機械的手段を用いて固体粒子（以下「母粒子」という）の表面に該固体粒子よりも小さな他の固体粒子（以下「子粒子」という）を固定化し、機能的複合粒子を短時間で効率よく製造するために開発された装置である。

【0014】同図において、1は表面改質装置のケーシング、2はその後カバー、3はその前カバー、4はケーシング1の中であって高速回転するローター、5はロー

ター4の外周に所定の間隔を置いて放射状に周設された複数の衝撃ピンであり、これは一般にハンマー型またはブレード型のものである。6はローター4をケーシング1内に回転可能に軸支持する回転軸、7は衝撃ピン5の最外周軌道面に沿い、かつそれに対して一定の空間を置いて周設された衝突リングであり、該衝突リング7は、各種形状の凹凸型または円周平面型のものを用いる。表面改質装置の大きさによっても異なるが、衝撃ピン5の最外周軌道面と衝突リング7のギャップは $0.5\sim 0\text{m}$ であることが望ましい。8は衝突リング7の一部を切り欠いて設けた改質粉体排出口に密接に嵌合する開閉弁、9は開閉弁8の弁軸、10は弁軸9を介して開閉弁8を操作するアクチュエーター、11は一端が衝突リング7の内壁の一部に開口し、他端がローター4の中心部に位置する前カバー3に開口して閉回路を形成する循環回路、12は原料ホッパー、13は原料ホッパー12と循環回路11とを連結する原料供給用のシュート、14は該シュートの途中に設けられた開閉弁、15は原料計量フィーダー、16は原料貯槽用容器である。17はローター4の外周と衝突リング7との間に設けられた衝撃室、18は衝突リング7の内壁の一部に開口する循環回路11への循環口を各々示す。19は改質粉体排出管、20はサイクロン、21、23はロータリーバルブ、22はバッグフィルター、24は排風機、25は予め母粒子に子粒子を付着させる必要がある場合に使用する各種ミキサー・自動乳鉢等公知のブレブロッセッサーを各々示す。なお、本装置の運転は、時限制御装置26によって自動回分操作を行うように設定されている。なお、本装置は完全回分式の表面改質装置であるため、該装置内の雰囲気温度は時間と共に上昇する場合もある。上記衝突リング7はジャケット構造27になっているので、このような場合はそこに冷却水を流して、衝撃室17、循環回路11内の雰囲気温度を一定に制御することもできる。

【0015】上記装置は、次の要領で操作される。まず、原料供給用のシュートの途中に設けられた開閉弁14を閉の状態にし、改質粉体排出口の開閉弁8を閉鎖した状態にしておき、駆動手段（図示せず）によって回転軸6を駆動し、例えば外周速度 $80\text{m}/\text{sec}$ でローター4を回転させる。この際、衝撃ピン5の回転に伴って、急激な空気の流れが生じ、この気流の遠心力に基づくファン効果によって、衝突リング7の内壁の一部に開口する循環口18から、循環回路11を巡って前カバー3の中心部の開口部から衝撃室17に戻る気流の循環流れ、すなわち完全な自己循環の流れが形成される。この際発生する単位時間当りの循環風量は、衝撃室と循環系の全容積に較べ著しく多量であるため、短時間のうちに莫大な回数の空気流循環サイクルが形成される。例えば、外径 118mm のローターを $80\text{m}/\text{sec}$ の外周速度で回転させた時の循環風量は $0.48\text{m}^3/\text{mi}$

n、単位時間当りの空気循環サイクルは774回/minである。循環風量は、ローターの外周速度に比例するので、単位時間当りの空気循環サイクルもローター外周速度が早くなるにつれて多くなる。

【0016】ここでローターの外周速度としては30m/sec~150m/secの範囲が好ましい。30m/sec以下の速度では循環回路に十分な空気の流れが発生せず、処理に時間がかかり効率が悪い。また150m/sec以上の速度を得ることは機械的に難しい。

【0017】次に開閉弁14を開き、母粒子と子粒子との混合粉体を、計量フィーダー15より原料ホッパー12に短時間で投入すると、該混合粉体は、原料ホッパー12からシュート13を通り衝撃室17に入る。原料ホッパー12中に該混合粉体が残っていないことを確認した後、開閉弁14を閉じる。なお、自動回分操作を行う場合は、予め混合粉体の投入に必要な時間を測定して、時限制御装置26に入力しておく。上記複合粉体は、衝撃室17内で高速回転するローター4の多数の衝撃ピン5によって瞬間的に打撃作用を受け、さらに周辺の衝突リング7に衝突する。そして前記気流の循環流れに伴って、循環回路11を巡って再び衝撃室17に戻り、再度同様の作用を受ける。このように、同じ作用を繰り返し受けることにより、短時間（数十秒間~数分間）で均一な固定化処理が行われ、母粒子の表面に子粒子を強固に固定化することができる。また、子粒子が低凝固点物質の場合は、上記作用を受けた瞬時のみ該子粒子が溶融し、母粒子の表面に膜状に固定化される。

【0018】上記固定化作業が終了した後は、開閉弁14を開くと共に、改質粉体排出口の開閉弁8を鎖線で示す位置に移動させて開き、複合粒子を排出する。この複合粒子は、それ自身に作用している遠心力と、排風機24の吸引力によって短時間（数秒間）で衝撃室17及び循環回路11から排出され、排出管19を通してサイクロン20及びバッグフィルター22等の粉末捕集装置に誘導された後捕集され、ロータリーバルブ21、23を介して系外に排出される。表面改質装置が小型で、長時間連続運転を行わない場合は、排出管19に直接、簡易的なバッグコレクターを連設しただけで、排風機24の吸引力がなくても短時間で前記複合粒子を排出し、捕集することができる。

【0019】次に、この装置によって、前記CP、IP、PEGを処理し、以下のように複合粒子A、B、C及びDを調製し、かつこれら複合粒子の評価をおこなった。

〔複合粒子の調製〕

(1) 複合粒子A（比較試料及び複合粒子Bの原料）

本発明の複合粒子の製造に使用した表面改質装置は、ローター外径118mmのナラハイブリダイゼーションシステム（NH-S-O：株式会社奈良機械製作所）である。この装置は、前述したように、排出管19に直接、簡易的なバッグコレクターを連設したのみで、サイクロン、排風機、ロータリーバルブは連設されていない。

【0020】CS 27.0gとIP 3.0gとの混合粉体を上記表面改質装置に投入し、機械的打撃作用により選択的に粉砕されたIP微粒子が、CS粒子の表面に均一に固定化されたIP/CS複合粒子Aを得た。このときのローターの外周速度は40m/sec、処理時間は5minであった。

【0021】(2) 複合粒子B

上記によって得られた複合粒子A 16.0gとPEG 4.0gとの混合粉体を表面改質装置に投入し、該表面改質装置の機械的打撃作用を受けた瞬時のみPEGが溶融し、CS粒子の表面に均一に固定化されたIPの表面を、PEGが膜状に均一に覆い包んだ複合粒子Bを得た。このときの処理条件は80m/sec、5minであった。

【0022】(3) 複合粒子C

予めCS 24.0gとPEG 6.0gとの混合粉体を表面改質装置に投入し（処理条件60m/sec、5min）、CS粒子の表面をPEGが膜状に均一に覆い包んだ複合粒子（HP-1）を得た。次に、この複合粒子（HP-1）20.6gとIP 2.3gとの混合粉体を、再び表面改質装置に投入し、CS粒子の表面を覆い包んだPEG相の表面及び内部にまで、選択的に粉砕されたIP微粒子が分散・固定化された複合粒子Cを得た。このとき処理条件は80m/sec、10minであった。

【0023】(4) 複合粒子D

CS 18.0g、IP 2.0g、PEG 4.0gからなる混合粉体を表面改質装置に投入し、CS粒子の表面に選択的に粉砕されたIP微粒子とPEGの混合相が固定化された複合粒子Dを得た。このときの処理条件は70m/sec、10minであった。

【0024】上記の方法で調製された各々の複合粒子のモデル図を図3に示す。1は粒粒子（CS）、2は結晶性有機化合物（IP）、3は親水性高分子（PEG）である。また、上記方法で調製された各種複合粒子の調製条件と、薬物含有率の一覧表を表1にまとめた。最終調製物の薬物含有率は方法によって若干異なるが、実際の製剤原料として使用できる範囲にある。

〔表1〕

複合粒子の調製条件と薬物含有率

複合粒子	ローター外周速度 〔m/sec〕	処理時間 〔min〕	温 度 〔℃〕	原 料 混 合 物 の 組 成				薬物含有率 〔%〕
				母粒子	〔g〕	子粒子	〔g〕	
A	40	5	24	CS	27.0	IP	3.0	8.61
B	80	5	38	A	16.0	PEG	4.0	5.89
C	80	10	38	HP-1	20.6	IP	2.3	9.11
D	70	10	36	CS	18.0	IP PEG	2.0 4.0	6.71

注) 上表において、温度は処理中の装置内雰囲気最高到達温度。

また、HP-1は、CS 24.0gとPEG 6.0gを処理条件60m/sec、5minで調製した複合粒子で、

このときの最高到達温度が25℃であった。

【0025】〔複合粒子の評価〕

(1) 電子顕微鏡による観察

調製された各種複合粒子の表面状態は、金コーティングを施した後、走査形電子顕微鏡(S-530:株式会社日立製作所)により観察した。図4に複合粒子A(比較試料)及び複合粒子Dの調製直後の電子顕微鏡写真を、図5に同複合粒子の約240日経過後のそれぞれの電子顕微鏡写真を各々示した。

【0026】図4において、複合粒子AではIPが滑らかな層状になってCS粒子の表面に固定化されていた。複合粒子DではIPとPEGが混合相となってCS粒子の表面に固定化されており、一部に結晶化したPEGが観察された。他の複合粒子(B、C)も、複合粒子Dと同様の観察結果が得られた。

【0027】図5においても図4と同様の結果が得られ、経時変化は観察されなかった。

【0028】(2) 示差走査熱分析による評価

複合粒子の熱挙動は、各々の複合粒子10~15mgをアルミニウム製測定パンに入れ、示差走査熱分析装置(MTC1000&DSC3100:株式会社マック・サイエンス)により、10℃/minの昇温速度で測定した。調製直後の各種複合粒子及びCSとIPとの単なる物理混合物、CS、IP、PEG3種から成る単なる物理混合物の熱挙動を図6に、複合粒子Bの経時変化を図7に示した。

【0029】図6において、CSとIPとの単なる物理混合物(E)及び複合粒子A(比較試料)は、74℃付近にIPの融解に起因する吸熱ピークが認められるが、PEGを含む他の複合粒子には認められず、CS、IP、PEG3種類から成る単なる物理混合物(F)においても同様に認められなかった。この3種類から成る物理混合物(F)においては、45℃付近と55℃付近に2つの吸熱が観察された。これは、昇温過程でIPより

融点が低いPEGが融解し、その溶融PEG相にIPが溶解するため、IPの融解に起因するピークが消失するからである。

【0030】複合粒子Bにおいても物理混合物(F)と同様に2つの吸熱が観察された。これはCS粒子の表面にまずIPが、そしてIPの表面にPEGが二層に複合化されているため、固溶体は両層の界面のみに形成され、その量はわずかであり、したがって物理混合物と大差ない熱挙動を示している。

【0031】一方、複合粒子CとDでは一つのピークしか観察されなかった。これはIPとPEGが固溶体を形成している割合が複合粒子Bよりも多いからである。複合粒子Dの場合は、PEGとIPが同時にCSに固定化されるので、両者の混合状態は良いが、PEGの存在により十分な衝撃力がIPに加わらない。他方、複合粒子Cの場合は、予めCSの表面をPEGが覆い包んだ複合粒子にIPを固定化するので、IPはPEGに邪魔されることなく強い衝撃力を受けて、微粉碎されながらPEG相内部およびその表面に打ち込まれる。従って、複合粒子CとDとを比較すると、固溶体を形成する割合は複合粒子Cの方が優れている。

【0032】図7は複合粒子Bの熱挙動の経時変化を示し、Bは調製直後、B1は30日経過後、B2は238日経過後を示す。

【0033】(3) 粉末X線回折による評価

薬物の結晶状態は、粉末X線回折装置(MXP³システム:株式会社マック・サイエンス)を用いてCuK α 線により測定した。結晶状態にある薬物の含有量は、予め原料粉体含有率の異なる物理混合物を用いて作成した検量線から求めた。なお、標準としては弗化リチウムを用い、内部標準法により測定した。

【0034】図8に粉末X線回折から求めた結晶薬物量の経時変化を示した。同図における数値は、複合粒子中

の薬物全量に対する結晶状態にある薬物の割合を示している。複合粒子A（比較試料）の結晶割合（結晶化率）は経時的に増加し、ほぼ100日で一定値（93%）に到達した。複合粒子CもAと同様の変化を示すが、各経時日における数値はAよりも低く、到達した一定値（80%）もAより低かった。複合粒子BとDの結晶割合は、常に複合粒子AとCとの中間であった。

【0035】以上のことから、IPは衝撃式打撃作用を受けることにより選択的に粉碎されながらCSに固定化され、その一部は非晶質化されていることがわかる。そして非晶質状態で固定化されたものには、PEGと固溶体を形成したものと固溶体を形成しなかったものがあるが、非晶質状態ではあるが固溶体を形成せずにCSに固定化されたIPは、時間の経過と共に再結晶化が進むので、PEGと固溶体を形成した割合が多ければ多いほど、非晶質状態を維持する割合が多いことを示している。

【0036】

【発明の効果】以上詳細に説明したように、高速気流中衝撃法を利用して、核粒子の表面に結晶性有機化合物と親水性高分子とを固定化することによって、該結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させると共に、再結晶化を抑制することが可能となった。

【0037】また、核粒子と結晶性有機化合物との複合化状態を維持することが可能となった。

【0038】さらに、各種溶剤などを全く使用しない乾式による粒子複合法であるため、製造コストを大幅に削減することができるようになったばかりでなく、短時間で効率よく多量の複合粒子を製造することが可能となった。

【0039】以上のことから、本発明の方法により、より高い性能と品質の製剤を調製することが可能になった。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の複合粒子を製造するために使用した高速気流中衝撃式の粉体の表面改質装置を、その前後装置と共に系統的に示した概念的な説明図である。

【図2】図1の側断面説明図である。

【図3】各種複合粒子のモデル図である。

【図4】各種複合粒子の調製直後の粒子構造を示す走査形電子顕微鏡写真で、Aは複合粒子A、Dは複合粒子D

を示す。

【図5】図4に示す各種複合粒子の約240日経過後の粒子構造の走査形電子顕微鏡写真を示す。

【図6】各種複合粒子の調製直後の熱挙動を示した図で、Aは複合粒子A、Bは複合粒子B、Cは複合粒子C、Dは複合粒子D、EはCSとIPとの単なる物理混合物、FはCS、IP、PEG3種類から成る単なる物理混合物を示す。

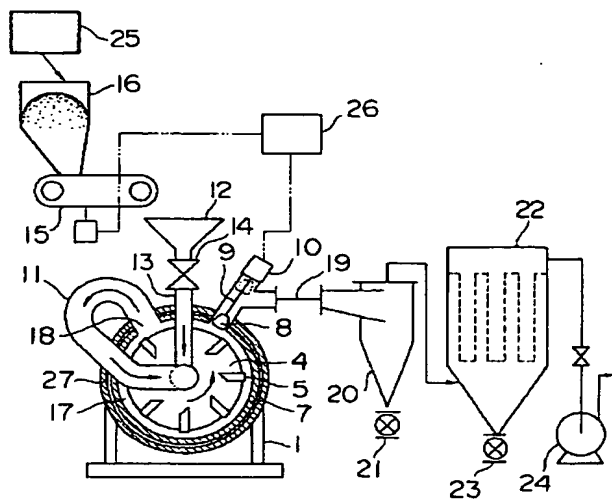
【図7】複合粒子Bの熱挙動の経時変化を示した図で、Bは調製直後、B1は30日経過後、B2は238日経過後のものを示す。

【図8】粉末X線回折から求めた複合粒子中の薬物全量に対する結晶状態にある薬物の割合の経時変化を示した図で、Aは複合粒子A、Bは複合粒子B、Cは複合粒子C、Dは複合粒子Dである。

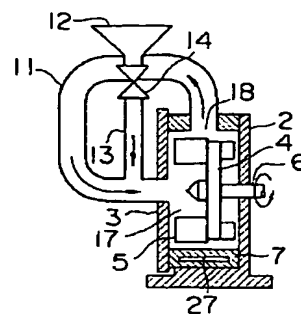
【符号の説明】

- 1 ケーシング
- 2 後カバー
- 3 前カバー
- 4 ローター
- 5 衝撃ピン
- 6 回転軸
- 7 衝突リング
- 8 改質粉体排出用の開閉弁
- 9 弁軸
- 10 アクチュエーター
- 11 循環回路
- 12 原料ホッパー
- 13 原料供給用シュート
- 14 原料計量フィーダー
- 15 原料貯槽用容器
- 16 衝撃室
- 17 循環口
- 18 改質粉体排出管
- 19 サイクロン
- 20、22 ロータリーバルブ
- 21 バッグフィルター
- 23 排風機
- 24 プレブロッサ
- 25 時限制御装置
- 26 ジャケット

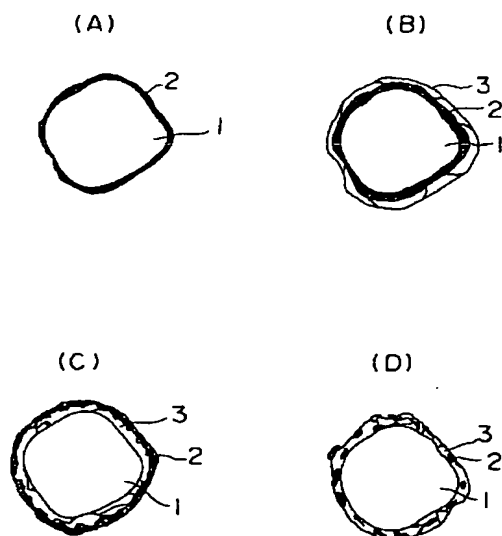
【図1】



【図2】

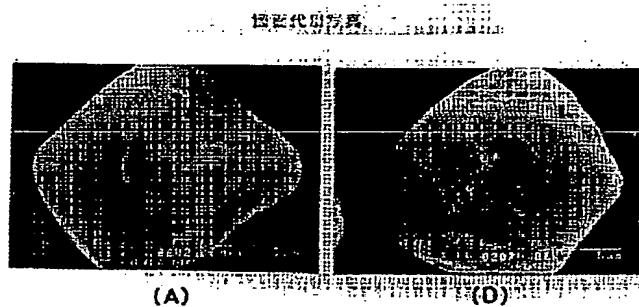


【図3】

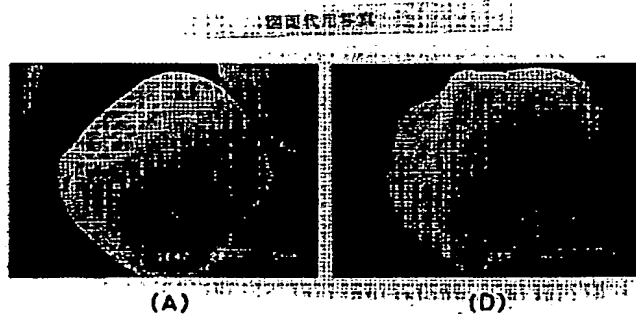


1:核粒子(CS)
2:結晶性有機化合物(IP)
3:親水性高分子(PEG)

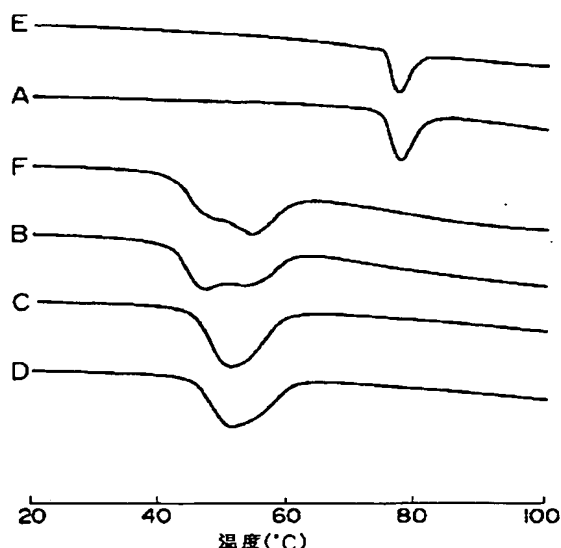
【図4】



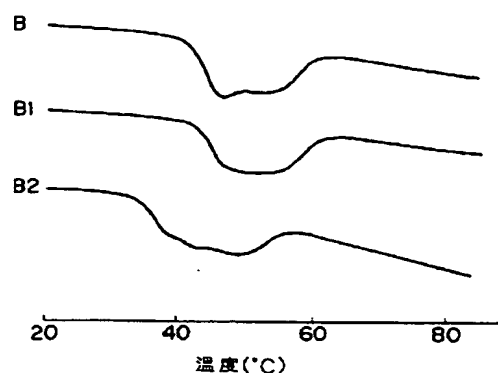
【図5】



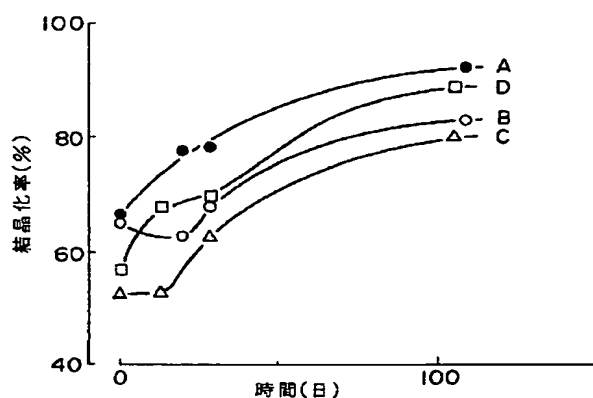
【図6】



【図7】



【図8】



【手続補正書】

【提出日】平成3年5月20日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】

【実施例】以下、本発明について実施例に基づいて詳細に説明する。本発明における結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する複合化された粒子（以下、単に「本発明の複合粒子」という）の製造に用いられる核粒子としては、例えば医薬品原料等に用いられる結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の各種セルロース

類とその誘導体、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、部分可溶化デンプン、デキストリン等のデンプン類とその誘導体、乳糖等の糖類、ナイロン、ポリエチレン、ポリスチレン等の合成高分子である。また、鉄、ニッケル、アルミニウム、銅等の金属粉、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素等の無機化合物も核粒子として用いることもできる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正内容】

【0014】同図において、1は表面改質装置のケーシング、2はその後カバー、3はその前カバー、4はケー

シング1の中にあつて高速回転するローター、5はローター4の外周に所定の間隔を置いて放射状に周設された複数の衝撃ピンであり、これは一般にハンマー型またはブレード型のものである。6はローター4をケーシング1内に回転可能に軸支持する回転軸、7は衝撃ピン5の最外周軌道面に沿い、かつそれに対して一定の空間を置いて周設された衝突リングであり、該衝突リング7は、各種形状の凹凸型または円周平面型のものを用いる。表面改質装置の大きさによっても異なるが、衝撃ピン5の最外周軌道面と衝突リング7のギャップは0.5～20mmであることが望ましい。8は衝突リング7の一部を切り欠いて設けた改質粉体排出口に密接に嵌合する開閉弁、9は開閉弁8の弁軸、10は弁軸9を介して開閉弁8を操作するアクチュエーター、11は一端が衝突リング7の内壁の一部に開口し、他端がローター4の中心部に位置する前カバー3に開口して閉回路を形成する循環回路、12は原料ホッパー、13は原料ホッパー12と循環回路11とを連結する原料供給用のシュート、14は該シュートの途中に設けられた開閉弁、15は原料計量フィーダー、16は原料貯槽用容器である。17はローター4の外周と衝突リング7との間に設けられた衝撃室、18は衝突リング7の内壁の一部に開口する循環回路11への循環口を各々示す。19は改質粉体排出管、20はサイクロン、21、23はロータリーバルブ、22はバッグフィルター、24は排風機、25は予め母粒子に子粒子を付着させる必要がある場合に使用する各種ミキサー・自動乳鉢等公知のプレプロセッサーを各々示す。なお、本装置の運転は、時限制御装置26によって自動回分操作を行うように設定されている。なお、本装置は完全回分式の表面改質装置であるため、該装置内の雰囲気温度は時間と共に上昇する場合もある。上記衝突リング7はジャケット構造27になっているので、このような場合はそこに冷却水を流して、衝撃室17、循環回路11内の雰囲気温度を一定に制御することもできる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【手続補正書】

【提出日】平成3年6月10日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】

【0019】次に、この装置によって、前記CS、IP、PEGを処理し、以下のように複合粒子A、B、C及びDを調製し、かつこれら複合粒子の評価をおこなった。

【複合粒子の調製】

(1) 複合粒子A (比較試料及び複合粒子Bの原料)
本発明の複合粒子の製造に使用した表面改質装置は、ローター外径118mmのナラハイブリダイゼーションシステム(NHS-O:株式会社奈良機械製作所)である。この装置は、前述したように、排出管19に直接、簡易的なバッグコレクターを連設したのみで、サイクロン、排風機、ロータリーバルブは連設されていない。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】(3) 複合粒子C

予めCS 24.0gとPEG 6.0gとの混合粉体を表面改質装置に投入し(処理条件60m/sec、5min)、CS粒子の表面をPEGが膜状に均一に覆い包んだ複合粒子(HP-1)を得た。次に、この複合粒子(HP-1)20.6gとIP 2.3gとの混合粉体を、再び表面改質装置に投入し、CS粒子の表面を覆い包んだPEG相の表面及び内部にまで、選択的に粉碎されたIP微粒子が分散・固定化された複合粒子Cを得た。このときの処理条件は80m/sec、10minであった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】上記の方法で調製された各々の複合粒子のモデル図を図3に示す。1は核粒子(CS)、2は結晶性有機化合物(IP)、3は親水性高分子(PEG)である。また、上記方法で調製された各種複合粒子の調製条件と、薬物含有率の一覧を表1にまとめた。最終調製物の薬物含有率は方法によって若干異なるが、実際の製剤原料として使用できる範囲にある。

【実施例】以下、本発明について実施例に基づいて詳細に説明する。本発明における結晶性有機化合物の非晶質割合を増加させ、さらに再結晶化を抑制する複合化された粒子(以下、単に「本発明の複合粒子」という)の製造に用いられる核粒子としては、例えば医薬品原料等に用いられる結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の各種セルロース

類とその誘導体、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、部分可溶化デンプン、デキストリン等のデンプン類とその誘導体、乳糖等の糖類、ナイロン、ポリエチレン、ポリスチレン等の合成高分子である。また、鉄、ニッケル、アルミニウム、銅等の金属粉、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素等の無機化合物も核粒子として用いることもできる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正内容】

【0014】同図において、1は表面改質装置のケーシング、2はその後カバー、3はその前カバー、4はケーシング1の中にあつて高速回転するローター、5はローター4の外周に所定の間隔を置いて放射状に周設された複数の衝撃ピンであり、これは一般にハンマー型またはブレード型のものである。6はローター4をケーシング1内に回転可能に軸支持する回転軸、7は衝撃ピン5の最外周軌道面に沿い、かつそれに対して一定の空間を置いて周設された衝突リングであり、該衝突リング7は、各種形状の凹凸型または円周平面型のものを用いる。表面改質装置の大きさによっても異なるが、衝撃ピン5の最外周軌道面と衝突リング7のギャップは0.5～20mmであることが望ましい。8は衝突リング7の一部を切り欠いて設けた改質粉体排出口に密接に嵌合する開閉弁、9は開閉弁8の弁軸、10は弁軸9を介して開閉弁8を操作するアクチュエーター、11は一端が衝突リング7の内壁の一部に開口し、他端がローター4の中心部に位置する前カバー3に開口して閉回路を形成する循環回路、12は原料ホッパー、13は原料ホッパー12と循環回路11とを連結する原料供給用のシュート、14は該シュートの途中に設けられた開閉弁、15は原料計量フィーダー、16は原料貯槽用容器である。17はローター4の外周と衝突リング7との間に設けられた衝撃室、18は衝突リング7の内壁の一部に開口する循環回路11への循環口を各々示す。19は改質粉体排出管、20はサイクロン、21、23はロータリーバルブ、22はバッグフィルター、24は排風機、25は予め母粒子に子粒子を付着させる必要がある場合に使用する各種ミキサー・自動乳鉢等公知のブレプロセッサーを各々示す。なお、本装置の運転は、時限制御装置26によって自動回分操作を行うように設定されている。なお、本装置は完全回分式の表面改質装置であるため、該装置内の雰囲気気温度は時間と共に上昇する場合もある。上記衝突リング7はジャケット構造27になっているので、このような場合はそこに冷却水を流して、衝撃室17、循環

回路11内の雰囲気温度を一定に制御することもできる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】次に、この装置によって、前記CS、IP、PEGを処理し、以下のように複合粒子A、B、C及びDを調製し、かつこれら複合粒子の評価をおこなった。

〔複合粒子の調製〕

(1) 複合粒子A (比較試料及び複合粒子Bの原料) 本発明の複合粒子の製造に使用した表面改質装置は、ローター外径118mmのナラハイブリダイゼーションシステム(NHS-O:株式会社奈良機械製作所)である。この装置は、前述したように、排出管19に直接、簡易的なバッグコレクターを連設したのみで、サイクロン、排風機、ロータリーバルブは連設されていない。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】(3) 複合粒子C

予めCS 24.0gとPEG 6.0gとの混合粉体を表面改質装置に投入し(処理条件60m/sec、5min)、CS粒子の表面をPEGが膜状に均一に覆い包んだ複合粒子(HP-1)を得た。次に、この複合粒子(HP-1)20.6gとIP 2.3gとの混合粉体を、再び表面改質装置に投入し、CS粒子の表面を覆い包んだPEG相の表面及び内部にまで、選択的に粉碎されたIP微粒子が分散・固定化された複合粒子Cを得た。このときの処理条件は80m/sec、10minであった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】上記の方法で調製された各々の複合粒子のモデル図を図3に示す。1は核粒子(CS)、2は結晶性有機化合物(IP)、3は親水性高分子(PEG)である。また、上記方法で調製された各種複合粒子の調製条件と、薬物含有率の一覧を表1にまとめた。最終調製物の薬物含有率は方法によって若干異なるが、実際の製剤原料として使用できる範囲にある。